

Stefan Samuel Fiedler

Dr. med.

## **Therapie des Glioblastoma multiforme mittels multimodaler Signalwegblockade und kombinierter Radiochemotherapie**

Promotionsfach: Radiologie

Doktorvater: Prof. Dr. Dr. Peter Huber

Glioblastoma multiforme (GBM) ist der häufigste und aggressivste hirneigene Tumor des erwachsenen Menschen. Unter Ausnutzung von Radiochemotherapie und größtmöglicher chirurgischer Resektion beträgt die durchschnittliche Überlebenszeit nach Diagnosestellung nur etwas über 14 Monate. In den letzten Jahren wurden zahlreiche, in Ihrer Funktion veränderte, Gene identifiziert und die abhängigen tumorfördernden Zellsignalwege den jeweiligen Rezeptoren zugeordnet. Mit dem Ziel, die zugrundeliegenden krankheitsfördernden Prozesse zu unterbinden, wurden gegen viele dieser Zielstrukturen zielgerichtete Therapien (Antikörper, small molecules etc.) entwickelt. Trotz präklinischer Wirksamkeit konnte bislang kaum eines dieser neu entwickelten Medikamente in der klinischen Erprobung die auf sie gerichteten Erwartungen erfüllen. Dafür sind zahlreiche primäre und sekundäre Resistenzmechanismen verantwortlich gemacht worden. Die Kombination von Radiochemotherapie mit einer multimodalen Signalwegblockade könnte die Empfindlichkeit der Krebszellen gegenüber der konventionellen Therapie erhöhen und unmittelbar auf die Proliferation und Migration der Tumorzellen Einfluss nehmen. Weiterhin könnte man durch die gleichzeitige Blockade mehrerer alterierter Signalwege wahrscheinlich einer Resistenzbildung entgegen wirken.

In diesem Projekt wurde in vitro eine Kombination aus dem Alkylanz Temozolomid, dem CTGF-Inhibitor FG3019, dem TGF- $\beta$  Inhibitor LY2152799, der gegen Integrinrezeptoren gerichteten Substanz Cilengitide, dem EGFR-Antikörper Cetuximab und dem Multikinaseinhibitor SU11657 an U87MG und T98G Glioblastomzellen getestet. Zur Beurteilung der zytotoxischen, antiproliferativen, migrationshemmenden und strahlungssensibilisierenden Wirkung der Medikamente wurden Experimente zum klonogenen Überleben, Proliferationsexperimente- und trans-well Migrationssassays durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen

wurden durch Experimente mit dem XCELLigence System ergänzt. Mit Ausnahme von Cetuximab waren für alle getesteten Medikamente direkte zytotoxische oder antiproliferative Effekte nachweisbar. Eine synergistische Wirkung bei Kombination der Medikamente konnte zwar nicht gezeigt werden, aber zumindest subadditive Effekte wurden festgestellt. Temozolomid und Cilengitide waren auch in Kombination besonders effektiv. Eine Erklärung könnten gemeinsame Wirkmechanismen sein, z. B. durch die gemeinsamen Endstrecken der Signalwege. SU11657, LY2157299 und Cilengitide verstärkten dabei zelltypabhängig die Effekte von Radio- beziehungsweise Radiochemotherapie. TGF- $\beta$  Inhibition und Integrinblockade steigerten in Kombination die Empfindlichkeit der Zellen gegenüber Radiochemotherapie. LY2157299, Cilengitide, Cetuximab und SU11657 hatten markante antimigratorische Eigenschaften. Im nächsten Schritt am Tiermodell sollen die Wirkungen und Nebenwirkungen des multimodalen Therapie Cocktails in der komplexen Interaktion zwischen Tumorzellen und Stroma untersucht werden.